

体外異種肝灌流による肝不全の治療に関する研究 - 特に灌流肝酵素活性の変動について-

著者	木村 俊一
号	652
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/18757

氏 名（本籍） き むら しゅん いち
木 村 俊 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 6 5 2 号

学位授与年月日 昭 和 年 月 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程 東北大学大学院医学研究科
（博士課程）外科学系専攻

学位論文題目 体外異種肝灌流による肝不全の治療に関する
研究
－特に灌流肝酵素活性の変動について－

（主 査）

論文審査委員 教授 榎 哲 夫 教授 山 形 徹 一

教授 葛 西 森 夫

論 文 内 容 要 旨

I 研究目的

最近、肝不全患者に対し、障害肝の1時的代行として、体外肝灌流が行なわれるようになった。しかるに、いかなる症例に肝灌流をすべきか、その効果をいかに判定するか、体外肝灌流をどのくらいの期間有効につづけるか、また、何を根拠に灌流を終了するかなど、基本的な問題において不明な点が多い。著者は、これらの問題点を明らかにするために、犬肝および豚肝の体外肝灌流をおこない、主として酵素活性の変動について検討した。

II 実験材料および方法

材料は体重12kg前後の雑種成犬と体重20kg前後の仔豚の無菌的摘出肝を用いた。灌流装置は、保育器をliver boxとして、他に気泡型人工肺、熱交換器、濾過器、ポンプからなるものを用いた。肝摘出法および灌流法は、気管内麻酔を行ない、可及的に肝阻血を避けながら、無菌的に肝を摘出した。摘出肝は、4°Cおよび37°Cの乳酸加リンゲル液各5ℓでフラッシュし、血液成分をほぼ完全に除去した。この肝をliver boxに入れ、門脈圧300mmHg、0前後に保ち、電磁流量計で流量を連続測定記録した。肝動脈は、血圧150mmHg前後に保つようにポンプ回転数を調節し、門脈、肝動脈の両者より灌流した。血流量は0.6~0.8 $\frac{ml}{g \cdot Liver \cdot min}$ 、灌流血液は、犬新鮮血を犬肝に、人保存血を豚および犬肝に使用し、低分子デキストランでHt25%前後に稀釈した。

III 検査項目

(1)血流量、血圧、胆汁量、肝酸素消費量、(2)血液ガス分析、血中アンモニア、尿素窒素、乳酸、焦性ブドウ酸、クエン酸、 α -Ketoglutarate...以後 α -Kg、各種アミノ酸、電解質、ビリルビン、血清蛋白分画、血清各種酵素(Glutamic oxaloacetic transaminase...以後GOT, Glutamic pyruvic transaminase...以後GPT, Alkaline Phosphatase...以後AL-Pase, Lactic dehydrogenase...以後LDH)、(3)肝ホモジネート酵素活性(肝切片は、肝臓より約5g採取し、直ちにホモジネートとした。): Arginine synthetase...以後AS, Arginase...以後Arg, Ornithine carbamyl transferase...以後OCT, Glutamic dehydrogenase...以後GLDH, Isocitric dehydrogenase...以後ICDH, GOT, GPT, AL-Pase, LDH)。これらのものを経時的に測定したが、著者は特に酵素活性の変動を中心に検討した。

IV 検索成績

(1)血清酵素の変動: 血清諸酵素(GOT, GPT, Alb-Pase , LDH)豚肝・犬肝とも経時的に軽度の上昇を示すが、特に犬肝ではGPT, 豚肝ではGOTの上昇が明らかであった。(2)肝酵素活性の変動: GOT, GPT, Alb-Pase , LDH に関しては、犬湿肝1gあたりの活性値は、いずれも灌流5時間まで著変を示さなかつた例と、5時間目で著しく低下を示す例があり、後者は中等度の outflow block がみられた例であった。豚肝では、全例灌流5時間目まで各酵素は著変を示さなかつた。AS, Arg, OCTはUrea cycleの重要な酵素で、犬肝、豚肝とも経時的に活性の低下する傾向がみとめられ、特にAS, Argにおいて顕著であり、OCTの変動は軽微であった。AS, Arg について1時間値を100%とすると、犬肝では、ASは、2時間値150%, 3時間値160%, 4時間値60%, 5時間値40%であり、Argは、2時間値160%, 3時間値80%, 4時間値50%, 5時間値40%と明らかな経時的低下を示した。豚肝では、ASは2時間値110%, 3時間値135%, 4時間値100%, 5時間値80%であり、Argは、2時間値140%, 3時間値95%, 4時間値110%, 5時間値105%と5時間灌流後も酵素活性値はよく保たれている。ICDは、TCA cycleの重要な酵素であるが、犬肝、豚肝とも著明な経時的活性低下を示した。即ち、灌流1時間値を100%とすると、犬肝では2時間値95%, 3時間値40%, 4時間値45%, 5時間値25%であり、豚肝では2時間値90%, 3時間値70%, 4時間値55%, 5時間値65%との結果をえた。即ち、両肝ともICD活性は低下するが、豚肝はそれがよく保たれているといえる。(3)血中アンモニアは塩化アンモン負荷試験にて犬肝、豚肝ともよく除去され、また尿素窒素も経時的に増加した。(4)乳酸、焦性ブドウ酸、 $\alpha\text{-Kq}$ 、およびクエン酸は、犬肝において、乳酸は著変を示さないが、焦性ブドウ酸は次第に上昇する傾向を示し、またクエン酸、 $\alpha\text{-Kq}$ はいずれも極めて低値を示した。一方豚肝では、乳酸は著変なく、焦性ブドウ酸はほとんど上昇せず、またクエン酸は経時的によく減少し、 $\alpha\text{-Kq}$ は逆に増加した。以上の結果より次のごとく考察がなされる。まずUrea cycle酵素活性は、犬肝では経時的低下が目立つが、アンモニア、尿素からみると、アンモニア処理能は5時間後もよく保たれている。豚肝においては、酵素活性からみても充分にUrea cycleは回転していると考えられる。TCA cycleについては、犬肝では、灌流3時間ですでにICDが著明に低下し、かつ、焦性ブドウ酸の蓄積、クエン酸、 $\alpha\text{-Kq}$ の低下がみられることからTCA cycleの回転不全と、それに伴って焦性ブドウ酸がTCA cycleに入つてゆかない状態にあるといえる。豚肝でも同様な傾向がみられるが、犬肝に比して、酵素活性の点でも基質の点でもTCA cycleは、はるかによく保たれ、少なくとも5時間の灌流には耐えうると考えられる。

V 結 語

以上のことから次のような結論をえた。

(1)灌流を5時間行なつても、血中各種酵素活性は著変をみなかつた。(2)Urea cycle諸酵素活性は、特に犬肝において経時的に減少するが、犬肝、豚肝とも、アンモニア処理能は充分保たれている。(3)TCA cycleの回転は、犬肝、豚肝とも経時的に障害されるが、特に犬肝においては、灌流2~3時間目で著しく障害される。豚肝も同様な傾向を示すが、5時間の灌流には耐えう。(4)従来より肝障害の指標として、アンモニアが重視されているが、アンモニア処理能よりも、TCA cycleの障害がより早期に生ずることから、アンモニアを肝障害の指標とすることには疑義がある。(5)体外肝灌流が障害肝の代行と目的とする以上、TCA cycleの障害が生ずる以前にこれを終了すべきである。すなわち、豚肝体外灌流は、5時間を限度とすべきである。

審 査 結 果 の 要 旨

体外異種肝灌流は、生化学的研究のみならず、最近では、肝不全の治療として臨床面においてもおこなわれるようになり、成功例も報告されているが、今後も肝移植の発達と共に、移植前後、障害肝および移植肝の一時的代行として使用される可能性が大である。しかるに、灌流持続可能な時間や、何を指標として灌流を終了するかなどの基本的な問題について未解決である。著者は、この点について犬肝、豚肝をもち、肝酵素活性を中心に血清酵素活性および、解糖系、TCA cycleのmember、アンモニア負荷試験による血中アンモニア濃度を経時的に測定し、両者を比較するとともに灌流時間およびその指標となるべきものについて検討したものである。

その結果、犬肝では肝酵素活性の低下が著しく、特にTCA cycleの酵素であるI O D Hの低下が著しかつたとのべている。一方、アンモニアは肝酵素の低下している時点でもよく処理され、また、解糖系、TCA cycleのmemberからはTCA cycleの阻害が推定されたという。また豚肝においては、肝酵素は、灌流5時間目においても、I O D Hを除いては活性が保たれ、アンモニアもよく処理され、解糖系、TCA cycleのmemberからも、TCA cycleの回転がよく保たれていることを証明している。これらのことからTCA cycleはアンモニア処理能よりも先立つて阻害されることを明らかにし、アンモニアの上昇が、TCA cycleを阻害するという考えに対し、著者は批判的見解を示している。結論として、体外肝灌流は犬肝よりも豚肝が適当であり、TCA cycleの障害時点、すなわち5時間を限度とするのが適当であるとのべている。

先にものべたごとく、体外異種肝灌流は、肝不全あるいは移植肝の一時的代行として、今後積極的に活用されるものと思われ、それに関する研究は、数多く報告されているが、その終了時間および指標となるべきものに関する報告はなく、それを肝酵素の面から明らかにしたことは、大いなる意義をもち、学位授与に価するものである。